

CONVENCIÓN CIENTÍFICA INTERNACIONAL
“II CCI UCLV 2019”

DEL 23 AL 30 DE JUNIO DEL 2019.
CAYOS DE VILLA CLARA. CUBA.



VII SIMPOSIO INTERNACIONAL DE QUÍMICA

Síntesis del 2-metilbenzimidazol y 2-etilbenzimidazol*

Synthesis of 2-methylbenzimidazole and 2-ethylbenzimidazole

*Trabajo aceptado para publicación en la revista *Pädi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías*.

Eltonh Islas Trejo¹, Margarita Tlahuextl², Antonio Rafael Tapia Benavides³, Hugo Tlahuext⁴.

1-Eltonh Islas Trejo. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.
eit202020@gmail.com

2-Margarita Tlahuextl. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.
tromero@uaeh.edu.mx

3-Antonio Rafael Tapia Benavides. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.
tapiab@uaeh.edu.mx

4-Hugo Tlahuext. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México.
tlahuext@uaem.mx

Resumen: En la literatura se han reportado diversos métodos para la síntesis de benzimidazoles. El método más común consiste en la reacción del ácido carboxílico correspondiente y *orto*-fenilendiamina, utilizando ácido clorhídrico como catalizador (Phillips, 1928). Otras metodologías requieren la utilización de catalizadores metálicos (Blacker, 2009), microondas (Jun, 2002) y temperaturas altas (Chen, 2014). La formación de benzimidazoles derivados de *orto*-fenilendiamina y ácidos carboxílicos son reacciones de condensación con la pérdida de moléculas de agua. Sin embargo, la presencia de grupos OH y SH en posiciones cercanas al grupo carboxilo pueden favorecer re-arreglos intramoleculares que llevan a la formación de benzimidazoles imprevistos. Aquí se presenta la síntesis de 2-metilbenzimidazol y 2-etilbenzimidazol a partir de L-serina, L-cisteina y L-

treonina. La estructura molecular de los compuestos sintetizados se caracterizó a partir de estudios de RMN y difracción de rayos-X.

Abstract: *In the literature, various methods for the synthesis of benzimidazoles have been reported. The most common method involves the reaction of the corresponding carboxylic acid and ortho-phenylenediamine, using hydrochloric acid as a catalyst (Phillips, 1928). Other methodologies require the use of metal catalysts (Blacker, 2009), microwaves (Jun, 2002) and high temperatures (Chen, 2014). The formation of benzimidazoles derived from ortho-phenylenediamine and carboxylic acids are condensation reactions with the loss of water molecules. However, the presence of OH and SH groups in positions close to the carboxyl group may favor intramolecular rearrangements that lead to the formation of unanticipated benzimidazoles. Here we present the synthesis of 2-methylbenzimidazole and 2-ethylbenzimidazole from L-serine, L-cysteine and L-threonine. The molecular structure of the synthesized compounds was characterized from NMR studies and X-ray diffraction.*

Palabras clave: 2-metilbencimidazol; 2-etilbencimidazol; Microondas; RMN.

Keywords: 2-methylbenzimidazole; 2-ethylbenzimidazole; Microwaves; NMR.

1. Introducción

Los bencimidazoles son compuestos importantes debido a las propiedades químicas, físicas y biológicas que ellos poseen (Keri, 2014). Por ejemplo, este heterociclo aromático forma parte de la estructura molecular de diversos fármacos con actividad antidepresiva (Özgür, 2009), antibacterial (Kumar, 2013) y desparasitante (Alasmay, 2015). Así mismo, se ha informado que los derivados bencimidazólicos son utilizados para la fabricación de materiales emisores de luz (Thompson, 2013) o como catalizadores en la síntesis de alcoholes quirales (Li, 2012).

La búsqueda de nuevos bencimidazoles ha llevado a la funcionalización de dicho anillo a partir de α -aminoácidos (Avila-Montiel, 2015). Los α -aminoácidos tienen dos o más centros reactivos que hace difícil y costosa su derivatización. Por ello, para la obtención de nuevos productos a partir de los aminoácidos primero se realiza la protección del grupo amino. Así, algunos bencimidazoles que tienen actividad fungicida (Maekawa, 1976) se obtienen de la

condensación de un α -aminoácido *N*-protegido y la *orto*-fenilendiamina en THF utilizando DCC (Dicilohexilcarbodiimida) como agente ciclante.

Sin embargo, se ha reportado la obtención de bencimidazoles a partir de α -aminoácidos no protegidos. En 2014 Peng *et al.* obtuvieron el 2-(aminometil)benzimidazol (2-AMBZ) utilizando una mezcla de ácido polifosfórico/H₃PO₄ como catalizador bajo irradiación de microondas. Este proceso resultó ser muy eficiente en comparación con otras metodologías en donde la obtención del 2-AMBZ requiere bastantes horas de reacción (Cescon, 1962).

De todas las rutas sintéticas utilizadas hasta ahora, el método de Phillips es el más empleado para la obtención de bencimidazoles (Phillips, 1928). En este proceso se requiere ácido clorhídrico concentrado como catalizador. Sin embargo, en la literatura se han reportado metodologías que necesitan disponer de complejos metálicos (Blacker, 2009), resinas de intercambio catiónico (Padalkar, 2012) o líquidos iónicos (Nadaf, 2004) como catalizadores. Asimismo, estas reacciones se han promovido mediante el uso de microondas (Jun, 2002), temperaturas altas (Chen, 2014) o ultrasonido (Kumar 2014).

En vista de la importancia que tiene la obtención de bencimidazoles con propiedades biológicas relevantes, nosotros decidimos explorar la reactividad de la *orto*-fenilendiamina con *L*-serina, *L*-cisteína y *L*-treonina. Estos aminoácidos tienen tres centros reactivos que en el mejor de los casos podrían llevar a la formación de ligantes polidentados útiles en la química de coordinación. Sin embargo, debido a la presencia de un grupo hidroxilo (o tiol) adyacente a la amina, la formación de bencimidazoles con sustituyentes oxirano o aziridina también es factible.

2. Metodología

Todas las reacciones se realizaron bajo la campana de extracción. El uso de un respirador, gafas de seguridad, bata y guantes son indispensables en este trabajo. Para efectuar las reacciones por inducción térmica se trituró una mezcla de 1 equivalente de *orto*-fenilendiamina **1**, 1.3 equivalentes del α -aminoácido correspondiente (*L*-serina **2** o *L*-cisteína **3**). A dicha mezcla se le adicionaron 0.6 equivalentes de HCl concentrado y se calentó hasta su fundición durante 15-20 horas.

Por otra parte, las reacciones por microondas se efectuaron en un reactor de microondas CEM Mars 5TH a 200 watts. Así, la mezcla de un equivalente de *orto*-fenilendiamina **1**, 1.3 equivalentes de α -aminoácido (*L*-serina **2** o *L*-cisteina **3**) y 0.06 equivalentes de HCl se irradiaron con microondas a 200°C por un tiempo de 20-22 minutos. En ambos metodologías los productos de reacción se purificaron mediante extracciones agua/cloroformo (o cloruro de metileno) y el extracto resultante se neutralizó a pH = 7.0.

3. Resultados y discusión

La RMN de ^1H y ^{13}C demostró que la reacción de *L*-serina **2** o *L*-cisteina **3** con *orto*-fenilendiamina **1** siempre conduce a la formación del 2-metilbencimidazol **5** independientemente del método de síntesis utilizado.

La RMN de ^1H de las reacciones de *orto*-fenilendiamina con *L*-serina y *L*-cisteina es semejante. En dichos espectros se observan las señales múltiples en la zona aromática características para los bencimidazoles y una señal simple en la zona alifática que corresponde a un grupo metilo (Figura 1). Los desplazamientos químicos son similares a los reportados en la literatura para el 2-metilbencimidazol **5** (Thakuria, 2008).

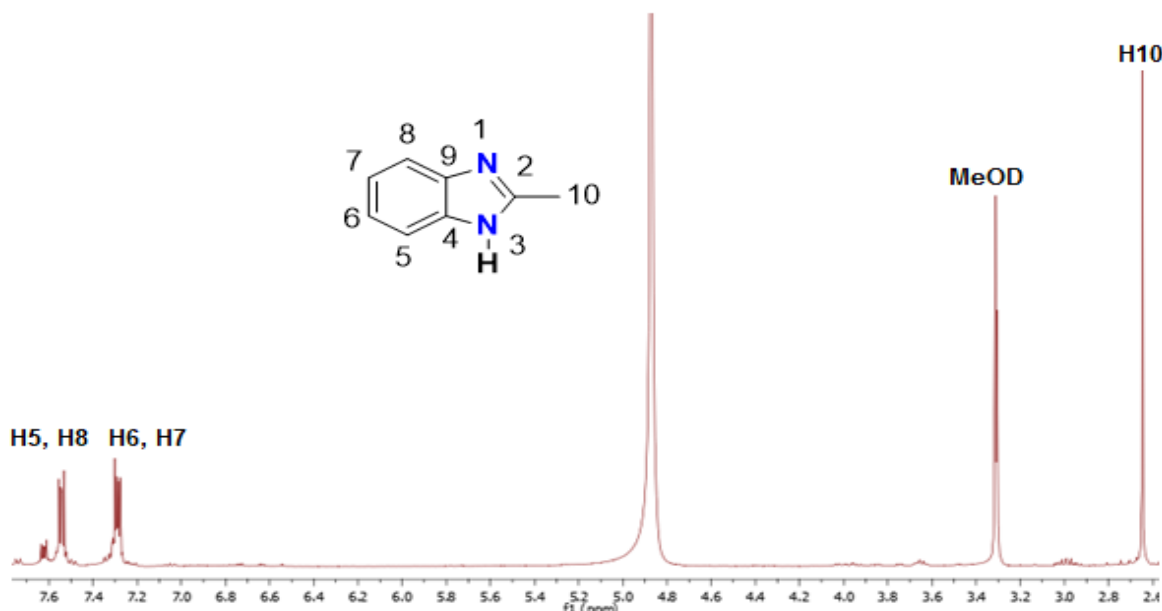


Figura 1: Espectro de RMN de ^1H (en MeOD) del compuesto **5**.

Además, el compuesto **5** cristalizó de la mezcla de éter etílico/cloruro de metileno (50:50) y la difracción de rayos-X de monocristal corroboró que la estructura molecular de **5** corresponde al 2-metilbencimidazol (Figura 2).

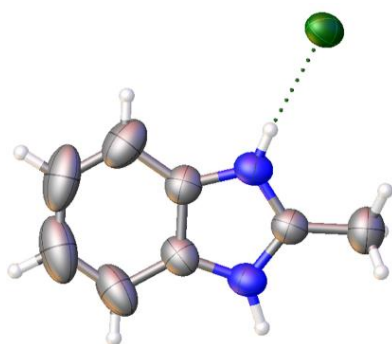


Figura 2: Representación Ortep del bencimidazol **5**.

Por otra parte, los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de las reacciones por microondas y fusión de *L*-treonina con *orto*-fenilendiamina mostraron señales características para el 2-etilbencimidazol **6** (Figura 3).

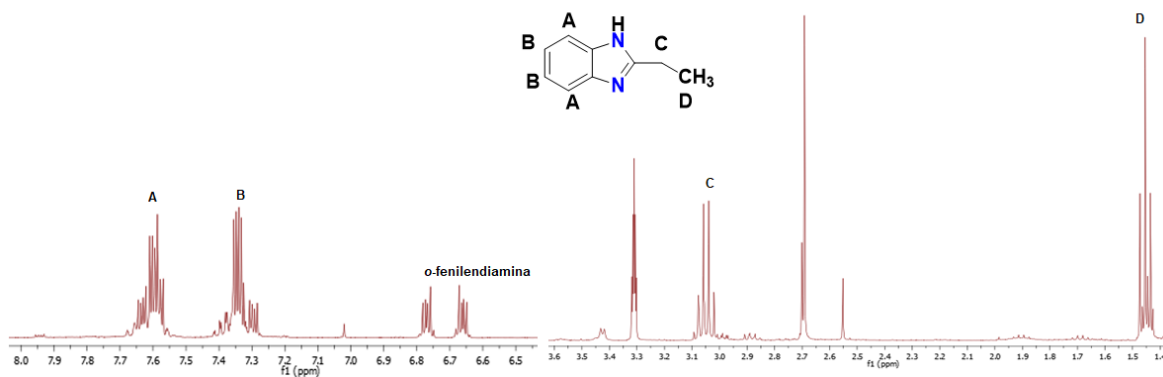


Figura 3: Zona alifática del espectro de RMN de ^1H (en MeOD) del compuesto **6**.

Estos resultados indican que la obtención de los bencimidazoles **5** y **6** se lleva a cabo mediante un mismo mecanismo de reacción. Así, la formación de **5** y **6** sucede mediante la

presencia de un compuesto intermediario con estructura molecular semejante. Con la finalidad de corroborar este supuesto se decidió realizar un seguimiento detallado de la reacción de *orto*-fenilendiamina **1** con *L*-serina. De este modo, el proceso de síntesis de **5** se efectuó en tres etapas mediante la inducción de microondas (200 Watts). En la primera etapa la reacción se llevó a cabo a 150 °C durante 10 minutos. En la segunda etapa el crudo de la reacción resultante de la primera etapa se irradió otros diez minutos a la misma temperatura. Finalmente, en la tercera etapa la mezcla obtenida de la etapa 2 se irradió otros cinco minutos, pero esta vez la temperatura utilizada fue de 200 °C (Tabla 1). En cada caso, la formación de los productos se siguió mediante la RMN de ¹H y mostró la presencia de hasta cuatro compuestos.

Tabla 1: Productos de la reacción de *orto*-fenilendiamina **1** con *L*-serina **2**. El rendimiento (%) se determinó mediante RMN de ¹H (MeOD).

Etapa	Producto				
	1	5	7	8	9
1	26.5	6.0	15.0	52.5	
2		36.5	25.5	38.0	
3		54.5			45.5

Los resultados mostraron que en los primeros 10 minutos de reacción se formaron tres productos que corresponden al benzimidazol **5**, un heterociclo **7** y la amida **8** (Figura 4). Cabe señalar que las etanolaminas en medio ácido y temperaturas altas pueden llegar a producir aziridinas (Wenker, 1935), por lo cual nosotros proponemos que el compuesto **7** corresponde a una aziridina.

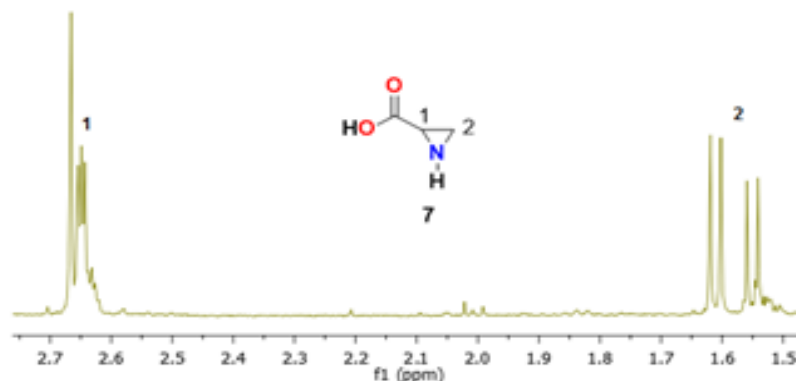


Figura 4: Zona alifática del espectro de RMN de ¹H (en MeOD) de **7**.

Por otra parte, a frecuencias altas del espectro (la zona de hidrógenos aromáticos) se puede observar la formación de la amida **8**, la presencia de pequeñas cantidades del bencimidazol **5** y orto-fenilendiamina (Figura 5).

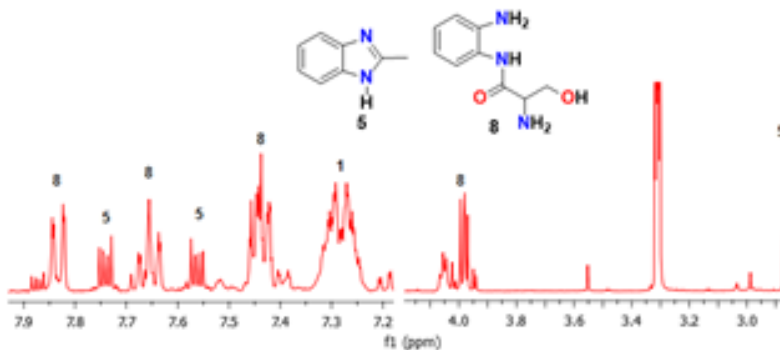


Figura 5: Zona aromática del espectro de ^1H (MeOD) para la reacción de **1** con **2**.

En la tabla 1 se puede apreciar que al transcurrir el tiempo de reacción ya no hay rastros de *orto*-fenilendiamina y la formación de los compuestos **5**, **7** y **8** se incrementó apreciablemente (etapa 2 en tabla 1). Sin embargo, cuando se aumentó la temperatura de reacción hasta 200 °C, los compuestos **7** y **8** desaparecieron del medio de reacción y se obtuvo al 2-metilbencimidazol **5** en una mayor proporción (etapa 3 en tabla 1). Además, los espectros de RMN mostraron la presencia de la acetamida **10** [$\delta_{\text{CH}_3} = 2.5$ ppm] lo cual indica que el bencimidazol **5** y la amida **10** provienen del intermediario de reacción **9** (Figura 6).

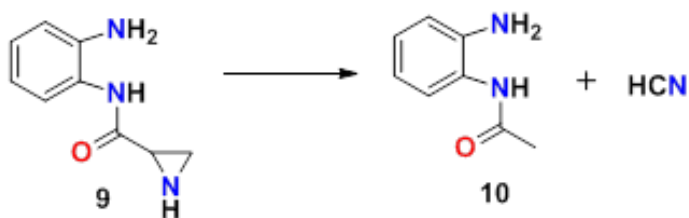
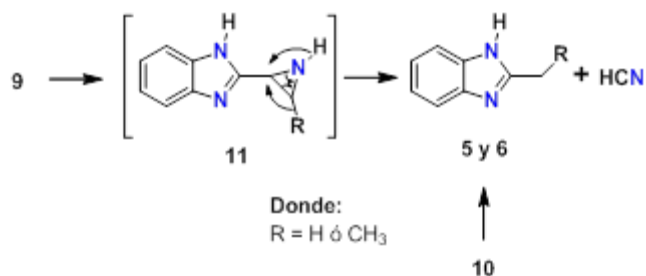


Figura 6: Formación de la amida **10** a partir de la aziridina **9**.

Se ha determinado que en la fragmentación de aziridinas pueden suceder diversos rearrreglos moleculares y que esto depende de los sustituyentes colocados en los tres miembros del anillo. Por lo general, la descomposición de las aziridinas lleva a la producción de cianuro de hidrógeno y otros nitrilos (Porter, 1970).

De este modo, nosotros proponemos que la obtención de los compuestos **5** y **6** sucede mediante un mecanismo concertado que involucra a un intermediario aziridina. En este proceso se rompen dos enlaces del anillo de la aziridina para formar un grupo nitrilo, seguido de la migración del hidrógeno o metilo hacia el carbono C2 del benzimidazol (Figura 7).



Esquema 7: Mecanismo propuesto para la fragmentación de la aziridina **11**.

4. Conclusiones

Los datos obtenidos por RMN y rayos-X mostraron que las reacciones de L-serina o L-cisteína con *orto*-fenilendiamina producen el 2-metilbenzimidazol y que la reacción de L-treonina con *orto*-fenilendiamina, da lugar al 2-etilbenzimidazol. El estudio de la formación de los benzimidazoles **5** y **6** por inducción térmica y microondas no se había reportado. Los tiempos de reacción requeridos para la obtención de los benzimidazoles son diferentes en ambos métodos. Mientras que en la inducción térmica se necesitaron de 15 a 20 horas para la formación de los productos, en la irradiación con microondas el proceso sucede en máximo 22 minutos. Sin embargo, ambos métodos son procesos considerados como parte de la química verde.

5. Referencias bibliográficas

1. Akram, M., Asif, H. M., Uzair, M., Akhtar, N., Madni, A., Shah A. S. M., Hasan, Z., Ullah, A., 2011. Amino acids: A review article. *J. Med. Plants Res.* 5 (17), 3997-4000.
2. Alasmary, F. A. S., Snelling, A. M., Zain, M. E., Alafeefy, A. M., Awaad, A. S., Karodiaker, N., 2015. Synthesis and Evaluation of Selected Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Molecules* 20, 15206-15223.
3. Avila-Montiel, C., Tapia.Benavides, A. R., Falcón-León, M., Ariza-Castolo, A., Tlahuext, H., Tlahuextl, M., 2015, Synthesis and structural studies of amino amide

- salts derived from 2-(aminomethyl)benzimidazole and α -amino acids. *J. Mol. Struct.* 1100, 338-347.
4. Blacker, A. J., Farah, M. M., Hall, M. I., Marsden, S. P., Saidi, O., Williams, J. M. J., 2009. Synthesis of Benzazoles by Hydrogen-Transfer Catalysis. *Org. Lett.* 11 (9), 2039-2042
 5. Cescon, L. A., Day, A. R., 1962. Preparation of Some Benzimidazolylamino Acids. Reactions of Amino Acids with o-Phenylenediamines. *J. Org. Chem.* 27, 581-586.
 6. Chen, R.-H., Xiong, J.-F., Peng, P., Mo, G.-Z., Tang, X.-S., Wang, Z.-Y., Wang, X.-F., 2014. Synthesis of Benzimidazoles from Amino Acids with Solvent-free Melting Method. *Asian J. Chem.* 26 (3). 926-932.
 7. Jun, L., Bingquin, Y., Yingjuan, B., 2002. Microwave Irradiation Synthesis of 2-substituted Benzimidazoles Using PPA as a Catalyst Under Solvent-Free Conditions. *Synth. Commun.* 32 (24), 139-145.
 8. Keri, R. S., Hiremathad, A., Budagumpi, S., Nagaraja, B. M., 2014. Comprehensive Review in Current Developments of Benzimidazole – Based Medicinal Chemistry. *Chem. Biol. Drug. Des.* 86 (1), 19-65.
 9. Kumar, B., Smita, K., Kumar, B., Cumbal, L., 2014. Ultrasound promoted and SiO₂/CCl₃COOH mediated synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-benzimidazole derivatives in aqueous media: An eco-friendly approach *J. Chem. Sci.* 126(6), 1831-1840.
 10. Kumar, K., Awasthi, D., Lee, S.-Y., Cummings, J. E., Susan, E. K., Slayden, R. A., Ojima, I., 2013. Benzimidazole-based antibacterial agents against *Francisella tularensis*. *Bioorg. Med. Chem.* 21, 3318-3326.
 11. Li, X.-N., Zhou, H.-Y., Feng, L., Duan, K., Wang, J.-X., 2012. Temperature-tuned enantioselectivity in transfer hydrogenation: preparation and catalytic property of amino acid-modified benzimidazole. *Appl. Organometal. Chem.* 26, 168-174.
 12. Maekawa, K., Ohtani, J., 1976. Synthese von 2-(1'-Amino-1'-substituiertem alkyl)-benzimidazol aus Aminosuren und Ihre Biologische Aktivität. *Agr. Biol. Chem.* 40, 791-799.
 13. Nadaf, R. N., Siddiqui, S. A., Daniel, T., Lahoti, R. J., Srinivasan, K. V., 2014. Room temperature ionic liquid promoted regioselective synthesis of 2-aryl benzimidazoles,

- benzoxazoles and benzthiazoles under ambient conditions. *J. Mol. Catal. A. Chem.* 214, 155-160.
14. Özgür, D. C., Ümide, D. Ö., Zafer, A. K., Yusuf, Ö., 2009. Effects of Some 1,3,5-Trisubstitued-2-pyrazoline Derivatives on Depression and Anxiety Parameters of Mice. *Arch. Pharm. Res.* 32 (9), 1293-1299.
 15. Padalkar, V., S., Gupta, V. D., Phatangare, K. R., Patil, V. S., Umape, P. G., Sekar, N., 2012. Indion 190 resin: efficient, environmentally friendly, and reusable catalyst for synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles, and benzothiazoles. *Green Chem. Lett. Rev.* 5 (2), 139-145.
 16. Peng, P., Xiong, J.-F., Mo, G.-Z. Zheng, J.-L., Chen, R.-H., Chen X.-Y., Wang, Z.-Y., 2014. A concise synthesis of benzimidazoles via the microwave-assisted one-pot batch reaction of amino acids up to a 10-g scale. *Amino Acids* 46, 2427-2433.
 17. Phillips, M. A., 1928. CCCXVII-The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles. *J. Chem. Soc.* 13, 2393-2399.
 18. Porter, Q. N., Spear, R. J., 1970. Mass Spectrometric Studies-VI: Aziridines. *Org. Mass Spectrom.* 3, 1259-1282.
 19. Thakuria, H., Das, G., 2008. An expeditious one-pot solvent-free synthesis of benzimidazole derivatives. *ARKIVOK* 321-328.
 20. Thompson, J. R., Ovens, J. S., Williams, V. E., Leznoff, D. B., 2013. Supramolecular Assembly of Bis(benzimidazole)pyridine: An Extended Anisotropic Ligand For Highly Birefringent Materials. *Chem. Eur. J.* 19, 16572-16578.
 21. Wenker, H., 1935. The Preparation of Ethylene Imine from Monoethanolamine. *J. Am. Chem. Soc.* 57 (11), 2328-2328.